

10/517219

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
19 février 2004 (19.02.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/014405 A1(51) Classification internationale des brevets⁷ :

A61K 35/78, A61P 3/04

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2003/002230

(22) Date de dépôt international : 15 juillet 2003 (15.07.2003)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

02/08941

16 juillet 2002 (16.07.2002)

FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : SO-
CIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'AP-
PLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) [FR/FR];
42, Rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : CHRISTEN,
Yves [FR/FR]; 27, avenue Marceau, F-75116 Paris (FR).(74) Mandataire : BOURGOUIN, André; Beaufour Ipsen -
S.C.R.A.S., Direction de la Propriété Industrielle, 24, rue
Erlanger, F-75781 Paris Cedex 16 (FR).(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK,
SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: USE OF GINKGO BILOBA EXTRACTS IN ORDER TO PROMOTE MUSCLE MASS TO THE DETRIMENT OF FATTY MASS

(54) Titre : UTILISATION D'EXTRAITS DE GINKGO BILOBA POUR FAVORISER LA MASSE MUSCULAIRE AU DETRIMENT DE LA MASSE GRAISSEUSE

(57) Abstract: The invention relates to the use of Ginkgo biloba extracts and, in particular, Ginkgo biloba extracts comprising between 20 and 30 % flavoneglycosides, between 2.5 and 4.5 % in total of ginkgolides A, B, C and J, between 2 and 4 % bilobalide, less than 10 % proanthocyanidins and less than 10 ppm alkylphenol-type compounds, in order to prepare a medicament that is intended to promote muscle mass to the detriment of fatty mass in patients looking to loose or gain weight by means of a diet and/or medical treatment.

(57) Abrégé : L'invention concerne l'utilisation d'extraits de Ginkgo biloba, et en particulier d'extraits de Ginkgo biloba comprenant de 20 à 30 % de flavoneglycosides, de 2,5 à 4,5 % au total de ginkgolides A, B, C et J, de 2 à 4 % de bilobalide, moins de 10 % de proanthocyanidines et moins de 10 ppm de composés de type alkylphénols, pour préparer un médicament destiné à favoriser la masse musculaire au détriment de la masse grasseuse chez des patients cherchant à perdre ou à gagner du poids au moyen d'un régime et/ou d'un traitement médical.

WO 2004/014405 A1

**Utilisation d'extraits de *Ginkgo biloba* pour favoriser
la masse musculaire au détriment de la masse grasseuse**

La présente demande de brevet concerne l'utilisation d'extraits de *Ginkgo biloba* pour préparer un médicament destiné à favoriser la masse musculaire au détriment de la masse grasseuse.

5 L'obésité est un véritable problème de santé publique. Certains médicaments permettent bien de provoquer une perte ou un gain de poids, mais le traitement affaiblit généralement les patients chez qui la perte ou le gain de poids se fait souvent au détriment du rapport de la masse musculaire sur la masse grasseuse.

10 La demanderesse a à présent découvert que l'administration d'extraits de *Ginkgo biloba* chez des sujets essayant de perdre ou gagner du poids a l'effet bénéfique de favoriser la masse musculaire au détriment de la masse grasseuse. En outre, la demanderesse a pu constater que ladite administration provoque une perte de poids chez le sujet en surpoids auquel il est administré.

15 D'une façon générale, l'invention concerne l'utilisation d'extraits de *Ginkgo biloba* pour préparer un médicament destiné à traiter les problèmes de poids, ceci aussi bien chez les personnes cherchant à gagner du poids qu'à en perdre.

L'invention concerne en particulier l'utilisation d'extraits de *Ginkgo biloba* pour préparer un médicament destiné à perdre du poids. Selon l'invention, la perte de poids chez le sujet traité sera d'au moins 4 ou 5%, et plus préférentiellement d'au moins 6, 8 ou 10% de sa masse corporelle totale.

20 Selon une variante particulière de l'invention, les extraits de *Ginkgo biloba* seront utilisés pour préparer un médicament destiné à favoriser la masse musculaire au détriment de la masse grasseuse chez des patients cherchant à perdre ou à gagner du poids. Ces patients seront éventuellement soumis à un régime et/ou à un autre traitement médical.

25 En d'autres termes, lorsque, selon l'invention, le patient cherchant à gagner ou perdre du poids est traité avec un extrait de *Ginkgo biloba* de façon concomitante à son régime ou à son autre traitement médical, le rapport R égal à sa masse musculaire M_m divisée par sa masse corporelle totale M_t a tendance à rester stable ou, dans la plupart des cas, à

augmenter. De préférence, l'augmentation ainsi obtenue après une période de traitement d'un mois au moins avec un extrait de *Ginkgo biloba* sera supérieure ou égale à 5%, et plus préférentiellement supérieure ou égale à 6 voire 8 ou 10%.

Les extraits de *Ginkgo biloba* utilisables selon l'invention seront tels qu'ils comportent
5 au moins des flavoneglycosides et / ou un ou des ginkgolides. De préférence, les flavoneglycosides et / ou le ou les ginkgolides seront présents au moins à hauteur de 25% en poids, plus préférentiellement au moins à hauteur de 30% en poids et encore plus préférentiellement au moins à hauteur de 50% en poids dans l'extrait de *Ginkgo biloba* utilisé pour préparer le médicament selon l'invention. Par ailleurs, la proportion
10 de composés de type alkylphénols dans l'extrait de *Ginkgo biloba* utilisé selon l'invention sera de préférence inférieure à 10 ppm, plus préférentiellement inférieure à 5 ppm et encore plus préférentiellement inférieure à 1 ppm. Le cas échéant, le ou les ginkgolides pourront être remplacés par leurs homologues acétylés, leurs homologues alkoxylés ou leurs homologues glycosylés (comme par exemple les composés de
15 formule générale (I) décrite ci-après).

De préférence, l'extrait de *Ginkgo biloba* utilisé pour préparer un médicament selon l'invention sera enrichi en flavoneglycosides et / ou en ginkgolides. Il pourra par exemple s'agir d'un extrait de type EGb 761[®]. Selon une autre variante de l'invention, l'extrait de *Ginkgo biloba* utilisé pour préparer un médicament selon l'invention sera
20 tout extrait de *Ginkgo biloba* contenant des flavoneglycosides, des ginkgolides et du bilobalide, par exemple un extrait de type CP 401.

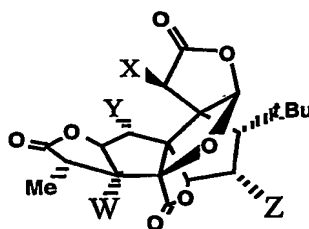
Par extrait de type EGb 761[®], on entend un extrait de composition sensiblement identique à celle de l'extrait standardisé EGb 761[®] tel qu'il a été défini notamment dans l'article suivant : K. Drieu, La presse médicale, 31, 25 septembre 1986, supplément
25 consacré à l'extrait de *Ginkgo biloba* (EGb 761[®]), 1455-1457 ; ou dans les brevets européens EP 431 535 et EP 431 536 ; par extrait de type EGb 761[®], on entend donc notamment les extraits de *Ginkgo biloba* comprenant de 20 à 30 % de flavoneglycosides, de 2,5 à 4,5 % au total de ginkgolides A, B, C et J, de 2 à 4 % de bilobalide, moins de 10 % de proanthocyanidines et moins de 10 ppm (de préférence
30 moins de 5 ppm et encore plus préférentiellement moins de 1 ppm) de composés de type alkylphénols, de préférence les extraits de *Ginkgo biloba* comprenant de 22 à 36 % de flavoneglycosides, de 2,5 à 3,5 % au total de ginkgolides A, B, C et J, de 2,5 à 3,5 % de bilobalide, moins de 8 % de proanthocyanidines et moins de 10 ppm (de préférence moins de 5 ppm et encore plus préférentiellement moins de 1 ppm) de composés de type
35 alkylphénols, et en particulier les extraits de *Ginkgo biloba* comprenant environ 24 %

de flavoneglycosides, 3,1 % au total de ginkgolides A, B, C et J, 2,9 % de bilobalide, 6,5 % de proanthocyanidines et moins de 1 ppm de composés de type alkylphénols.

Par extrait de type CP 401, on entend des extraits tels que ceux qui sont présentés dans le brevet US 5,389,370, notamment les extraits de *Ginkgo biloba* comprenant de 5,5 à 8 % au total de ginkgolides A, B, C et J, de 40 à 60 % de flavoneglycosides et de 5 à 7 % de bilobalide, de préférence les extraits de *Ginkgo biloba* comprenant de 6,5 à 7,5 % au total de ginkgolides A, B, C et J, de 45 à 55 % de flavoneglycosides et de 5,5 à 6,5 % de bilobalide et tout particulièrement les extraits comprenant environ 7 % au total de ginkgolides A, B, C et J, 50 % de flavoneglycosides et 6 % de bilobalide.

10 Par extension, seront également assimilés aux extraits de type EGb 761[®] ou CP 401 les extraits de type EGb 761[®] ou CP 401 dont les ginkgolides auront été remplacés par leurs homologues de formule générale (I) décrite plus loin.

Selon une variante de l'invention, au moins une partie du ou des ginkgolides pourra être remplacée par les composés de formule générale (I)



(I)

dans laquelle W, X, Y et Z représentent indépendamment les radicaux H, OH, alkoxy linéaire ou ramifié ou O-G_S, G_S-OH représentant un mono- ou un disaccharide, ou un de leurs dérivés ou analogues,

étant entendu que l'un au moins de W, X, Y ou Z représente un radical O-G_S.

20 De préférence, les composés de formule générale (I) décrits précédemment seront tels que X représente un radical OH ou O-G_S, G_S-OH représentant un mono- ou un disaccharide, ou un de leurs dérivés ou analogues, et :

- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente H et Z représente H ;

- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical OH ou O-G_S et

25 Z représente H ;

- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical OH ou O-G_S et Z représente un radical OH ou O-G_S ;
- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente H et Z représente un radical OH ou O-G_S ;
- 5 - ou bien W représente H, Y représente un radical OH ou O-G_S et Z représente un radical OH ou O-G_S ;
- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical alkoxy linéaire ou ramifié et Z représente H.

10 Pour la préparation des composés de formule générale (I), l'homme du métier pourra se référer à la demande de brevet PCT WO 98/52959 ou au brevet US 6,143,725.

Selon un aspect de l'invention, le patient aura du poids à perdre. Dans ce cas là, l'extrait de *Ginkgo biloba* pourra par exemple lui être administré en association avec un médicament contenant de l'orlistat (par exemple le Xenical[®]), de la sibutramine ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables (par exemple le Sibutral[®]), des extraits hydroalcooliques de thé vert (par exemple l'Exolise[®] ou le Mincifit[®]) ou du thé vert (par exemple la Camiline[®]), ou avec tout autre médicament destiné à provoquer une

15 perte de poids. De préférence selon l'invention, l'extrait de *Ginkgo biloba* sera administré en association avec un médicament contenant de l'orlistat (par exemple le Xenical[®]), de la sibutramine ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables (par

20 exemple le Sibutral[®]). Toutefois, lorsque le poids à perdre sera relativement faible (par exemple au inférieur ou égal à 5%, voire inférieur ou égal à 10% de la masse corporelle totale), le patient pourra simplement recevoir de l'extrait de *Ginkgo biloba* en sus du régime alimentaire qui lui est prescrit.

L'invention concerne donc également un produit comprenant au moins un extrait de

25 *Ginkgo biloba* tel que décrit précédemment en association avec au moins un composé choisi parmi l'orlistat, la sibutramine ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, des extraits hydroalcooliques de thé vert ou du thé vert pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps dans le traitement d'une surcharge pondérale.

30 Par utilisation thérapeutique simultanée, on entend dans la présente demande une administration de plusieurs principes actifs par la même voie et au même moment. Par utilisation séparée, on entend notamment dans la présente demande une administration de plusieurs principes actifs sensiblement au même moment par des voies différentes.

Par utilisation thérapeutique étalée dans le temps, on entend dans la présente demande une administration de plusieurs principes actifs à des moments différents et notamment un mode d'administration selon lequel l'ensemble de l'administration de l'un des principes actifs est effectué avant que l'administration de l'autre ou des autres ne commence. On peut ainsi administrer l'un des principes actifs pendant plusieurs mois avant d'administrer l'autre ou les autres principes actifs. Il n'y a pas de traitement simultané dans ce cas.

Selon l'autre aspect de l'invention, le patient aura du poids à gagner. Dans ce cas, l'extrait de *Ginkgo biloba* pourra lui être administré en association avec un médicament comme le fenugrec (par exemple le Fénugrène®) ou tout autre médicament destiné à provoquer un gain de poids. Toutefois, lorsque le poids à gagner sera relativement faible (par exemple au inférieur ou égal à 5%, voire inférieur ou égal à 10% de la masse corporelle totale), le patient pourra simplement recevoir de l'extrait de *Ginkgo biloba* en sus du régime alimentaire qui lui est prescrit.

L'invention concerne donc également un produit comprenant au moins un extrait de *Ginkgo biloba* tel que décrit précédemment en association avec du fenugrec pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps dans le traitement d'un déficit pondéral.

Selon l'invention, le patient ayant du poids à perdre ou à gagner pourra être un animal ou un être humain. Parmi les animaux pour lesquels l'invention pourra être utilisée, on peut notamment citer les chiens, les chats, les bovins, les ovins, les volailles (poules, dindes, canards, etc.) ou les chevaux. De préférence, le patient sera un être humain.

Les compositions pharmaceutiques comprenant un extrait de *Ginkgo biloba* peuvent être sous forme de solides, par exemple des poudres, des granules, des comprimés, des gélules, des liposomes, des suppositoires ou des timbres applicateurs (patches). Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidone et la cire.

Les compositions pharmaceutiques comprenant un extrait de *Ginkgo biloba* peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

L'administration d'un médicament selon l'invention pourra se faire par voie topique, orale, parentérale, par injection (intramusculaire, sous-cutanée, intraveineuse, etc.), etc.

La dose d'administration journalière d'extrait de *Ginkgo biloba* envisagée est comprise entre 0,1 mg à 10 g suivant la concentration de l'extrait en principes actifs et la gravité des problèmes de poids du sujet à traiter. Il en sera en définitive décidé par le médecin ou le vétérinaire traitant.

Le terme "environ" fait référence à un intervalle autour de la valeur considérée. Tel qu'utilisé dans la présente demande, "environ X" signifie un intervalle de X moins 10% de X à X plus 10% de X, et de préférence un intervalle de X moins 5% de X à X plus 5% de X.

A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnées ici sont incorporées par référence.

Afin de montrer l'intérêt de l'utilisation d'extraits de *Ginkgo biloba* tels que décrits précédemment dans le traitement des problèmes de poids, le test exposé ci-après peut être effectué. D'autres tests visant par exemple à déterminer la composition corporelle et notamment le rapport entre masse grasseuse et masse non grasseuse (cf. Chumlea et coll., *Nutrition, Health & Aging*, 1(1), 7-12) peuvent également être réalisés afin de parvenir au même résultat.

Partie pharmacologique

Mesure comparative de l'évolution du poids du corps chez des rats âgés traités ou non par de l'EGB 761 :

Les rats de laboratoire âgés ont, du fait de leur captivité, une tendance naturelle à prendre du poids. Deux groupes de rats Wistar âgés (22 mois) sont créés, l'un étant constitué de 11 rats qui reçoivent une eau de boisson normale pendant 5 semaines et l'autre étant constitué de 12 rats qui reçoivent une eau de boisson contenant 75 mg par kg d'extrait de *Ginkgo biloba* standardisé EGB 761[®]. Les rats sont pesés avant le début et après la fin du traitement.

Résultats obtenus :

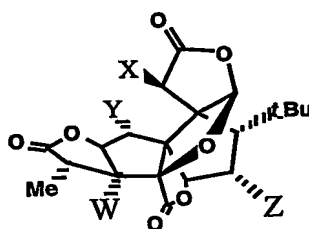
i) Les mesures du poids des rats fournissent les résultats suivants :

	Rats âgés non traités	Rats âgés traités
Poids moyen à 22 mois (g)	605,64	594,10
Poids moyen à 22 mois et 5 semaines (g)	619,33	570,11

- 5 En d'autres termes, en l'espace de quelques semaines, les rats non traités ont gagné 2,2% de masse corporelle tandis que les rats traités ont *perdu* 4% de leur masse corporelle.
- ii) Par ailleurs, l'on observe surtout que le rapport du poids des muscles par rapport au poids total du corps est de 0,53 chez les rats traités contre 0,42 pour les rats non traités.
- 10 Par conséquent, on voit qu'un traitement par l'extrait de *Ginkgo biloba* standardisé EGb 761[®] permet bien, d'une part, de faire perdre du poids aux rats ayant tendance à devenir obèses, et, d'autre part, de favoriser leur masse musculaire au détriment de leur masse grasseuse.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un extrait de *Ginkgo biloba* comportant au moins des flavoneglycosides et / ou un ou des ginkgolides pour préparer un médicament destiné à traiter des problèmes de poids.
- 5 2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les flavoneglycosides et / ou le ou les ginkgolides sont présents au moins à hauteur de 25% en poids dans l'extrait de *Ginkgo biloba* utilisé pour préparer le médicament.
3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'extrait de *Ginkgo biloba* comprend de 20 à 30 % de flavoneglycosides, de 2,5 à 4,5 % au total de ginkgolides A, B, C et J, de 2 à 4 % de bilobalide, moins de 10 % de proanthocyanidines et moins de
- 10 10 ppm de composés de type alkylphénols.
4. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce qu'au moins une partie des ginkgolides A, B, C et J est remplacée par les composés de formule générale (I)



(I)

- 15 dans laquelle W, X, Y et Z représentent indépendamment les radicaux H, OH, alkoxy linéaire ou ramifié ou O-G_S, G_S-OH représentant un mono- ou un disaccharide, ou un de leurs dérivés ou analogues,

étant entendu que l'un au moins de W, X, Y ou Z représente un radical O-G_S.

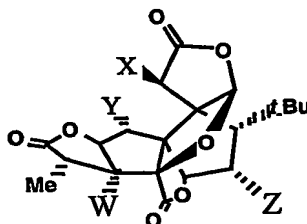
5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que les composés de formule générale (I) sont tels que X représente un radical OH ou O-G_S, G_S-OH représentant un
- 20 mono- ou un disaccharide, ou un de leurs dérivés ou analogues, et :

- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente H et Z représente H ;

- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical OH ou O-G_S et Z représente H ;
- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical OH ou O-G_S et Z représente un radical OH ou O-G_S ;
- 5 - ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente H et Z représente un radical OH ou O-G_S ;
- ou bien W représente H, Y représente un radical OH ou O-G_S et Z représente un radical OH ou O-G_S ;
- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical alkoxy linéaire ou ramifié et Z représente H.

6. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'extrait de *Ginkgo biloba* comprend de 5,5 à 8 % au total de ginkgolides A, B, C et J, de 40 à 60 % de flavoneglycosides et de 5 à 7 % de bilobalide.

7. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'une partie au moins des ginkgolides A, B, C et J est remplacée par les composés de formule générale (I)



(I)

dans laquelle W, X, Y et Z représentent indépendamment les radicaux H, OH, alkoxy linéaire ou ramifié ou O-G_S, G_S-OH représentant un mono- ou un disaccharide, ou un de leurs dérivés ou analogues,

- 20 étant entendu que l'un au moins de W, X, Y ou Z représente un radical O-G_S.

8. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée en ce que les composés de formule générale (I) sont tels que X représente un radical OH ou O-G_S, G_S-OH représentant un mono- ou un disaccharide, ou un de leurs dérivés ou analogues, et :

- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente H et Z représente H ;

- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical OH ou O-G_S et Z représente H ;
- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical OH ou O-G_S et Z représente un radical OH ou O-G_S ;
- 5 - ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente H et Z représente un radical OH ou O-G_S ;
- ou bien W représente H, Y représente un radical OH ou O-G_S et Z représente un radical OH ou O-G_S ;
- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical alkoxy linéaire ou ramifié et Z représente H.
- 10

9. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que les patients auxquels sont destinés le médicament préparé sont des personnes cherchant à perdre du poids.

- 15 10. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que les patients auxquels sont destinés le médicament préparé sont des personnes cherchant à gagner du poids.

11. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 10 caractérisée en ce que le médicament préparé est destiné à favoriser la masse musculaire au détriment de la masse grasseuse.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K35/78 A61P3/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, EPO-Internal, PAJ, FSTA, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data, CAB Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 200014 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 2000-148148 XP002236988 & CN 1 235 784 A (BAO D), 24 November 1999 (1999-11-24) abstract	1
A	EP 0 493 151 A (OREAL) 1 July 1992 (1992-07-01)	
A	EP 0 427 026 A (INDENA SPA) 15 May 1991 (1991-05-15)	
A	EP 1 093 817 A (AMBROS PHARMA S R L) 25 April 2001 (2001-04-25)	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 December 2003

Date of mailing of the international search report

19/12/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rempp, G

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 1235784	A	24-11-1999	NONE	
EP 0493151	A	01-07-1992	FR 2669537 A1	29-05-1992
			CA 2056322 A1	29-05-1992
			DE 69111781 D1	07-09-1995
			DE 69111781 T2	02-05-1996
			EP 0493151 A1	01-07-1992
			ES 2077827 T3	01-12-1995
			JP 3091782 B2	25-09-2000
			JP 5221842 A	31-08-1993
			US 5194259 A	16-03-1993
EP 0427026	A	15-05-1991	IT 1239281 B	19-10-1993
			AT 128870 T	15-10-1995
			CA 2028581 A1	28-04-1991
			DE 69022953 D1	16-11-1995
			DE 69022953 T2	14-03-1996
			DK 427026 T3	22-01-1996
			EP 0427026 A2	15-05-1991
			ES 2079414 T3	16-01-1996
			GR 3017728 T3	31-01-1996
			HK 1007508 A1	16-04-1999
			JP 2985133 B2	29-11-1999
			JP 3167133 A	19-07-1991
			KR 150426 B1	15-10-1998
			US 5376371 A	27-12-1994
EP 1093817	A	25-04-2001	IT MI992201 A1	20-04-2001
			EP 1093817 A1	25-04-2001
			US 6447818 B1	10-09-2002

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K35/78 A61P3/04

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, EPO-Internal, PAJ, FSTA, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data, CAB Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 200014 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 2000-148148 XP002236988 & CN 1 235 784 A (BAO D), 24 novembre 1999 (1999-11-24) abrégé	1
A	EP 0 493 151 A (OREAL) 1 juillet 1992 (1992-07-01)	
A	EP 0 427 026 A (INDENA SPA) 15 mai 1991 (1991-05-15)	
A	EP 1 093 817 A (AMBROS PHARMA S R L) 25 avril 2001 (2001-04-25)	



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

11 décembre 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

19/12/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Rempp, G

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
CN 1235784	A	24-11-1999	AUCUN	
EP 0493151	A	01-07-1992	FR 2669537 A1	29-05-1992
			CA 2056322 A1	29-05-1992
			DE 69111781 D1	07-09-1995
			DE 69111781 T2	02-05-1996
			EP 0493151 A1	01-07-1992
			ES 2077827 T3	01-12-1995
			JP 3091782 B2	25-09-2000
			JP 5221842 A	31-08-1993
			US 5194259 A	16-03-1993
EP 0427026	A	15-05-1991	IT 1239281 B	19-10-1993
			AT 128870 T	15-10-1995
			CA 2028581 A1	28-04-1991
			DE 69022953 D1	16-11-1995
			DE 69022953 T2	14-03-1996
			DK 427026 T3	22-01-1996
			EP 0427026 A2	15-05-1991
			ES 2079414 T3	16-01-1996
			GR 3017728 T3	31-01-1996
			HK 1007508 A1	16-04-1999
			JP 2985133 B2	29-11-1999
			JP 3167133 A	19-07-1991
			KR 150426 B1	15-10-1998
			US 5376371 A	27-12-1994
EP 1093817	A	25-04-2001	IT MI992201 A1	20-04-2001
			EP 1093817 A1	25-04-2001
			US 6447818 B1	10-09-2002